Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 18 • numéro 1 • janvier 2008

www.santecanada.gc.ca/bcei

Dans ce numéro

IgIV : infarctus du myocarde et effets indésirables cérébrovasculaires et thrombotiques 1

Présentation de cas : NuvaRing et thrombose aortique 2

Programme Canada Vigilance 2

Evra : infarctus du myocarde et effets indésirables thromboemboliques 3

Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada ou avec un bureau régional de Canada Vigilance

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789

Le formulaire de déclaration en ligne est disponible à :

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/index_f.html

Immunoglobuline intraveineuse : infarctus du myocarde et effets indésirables cérébrovasculaires et thrombotiques

Au Canada, il a été signalé que l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) a augmenté d'environ 115 % depuis 7 ou 8 ans, ce qui fait du Canada un des principaux utilisateurs d'IgIV par habitant au monde[1]. Dans ce contexte d'utilisation croissante, il importe que les professionnels de la santé reconnaissent certains des effets indésirables (EI) graves soupçonnés d'être associés à l'utilisation de ces produits.

Les IgIV sont constituées principalement d'IgG concentrée fabriquée à partir de pools importants de plasma humain. Santé Canada a autorisé l'utilisation d'un certain nombre de marques commerciales pour des indications telles que le traitement substitutif de syndromes d'immunodéficience primaire ou secondaire et le traitement du purpura thrombocytopénique idiopathique. De plus, on utilise souvent des IgIV à des fins non indiquées sur l'étiquette, soit comme agent d'immunisation passive, soit comme immunomodulateur pour le traitement d'un nombre croissant d'affections[2].

D'octobre 1997 à juillet 2007, Santé Canada a reçu 10 déclarations d'accidents vasculaires cérébraux (signalés comme accident vasculaire cérébral, miniaccident vasculaire cérébral, infarctus cérébral ou accident cérébrovasculaire), 6 déclarations de thromboses (signalées comme thrombose, thrombophlébite ou thrombose veineuse profonde), 4 déclarations d'infarctus du myocarde (IM), 2 déclarations d'embolie pulmonaire et 1 déclaration d'accident ischémique transitoire (AIT) que l'on soupçonne associé aux IgIV. Parmi les 21 patients en cause, 2 avaient subi plus d'un EI. L'âge médian des patients était 61 ans (intervalle de 28 à 88 ans, âge non indiqué dans une déclaration).

Les produits soupçonnés suivants ont été déclarés : Gammagard S/D (accident vasculaire cérébral, IM, embolie pulmonaire, thrombose), Gamunex/IgIVnex (thrombose, accident vasculaire cérébral, AIT) et Gamimune N (accident vasculaire cérébral, IM). La marque de l'IgIV n'était pas précisée dans 3 déclarations (accident vasculaire cérébral, IM, thrombose). Les monographies de produit de toutes les IgIV commercialisées au Canada comprennent des renseignements sur le risque d'EI thrombotiques.

Deux patients ont reçu de l'IgIV pour une immunodéficience commune variable et 17 ont reçu une ordonnance pour utilisation non indiquée sur l'étiquette, soit pour une neuropathie multiple (4 déclarations), une myosite (3), une myasthénie grave (2), des problèmes dermatologiques (3) et d'autres affections (5). L'indication pour utilisation de l'IgIV n'a pas été mentionnée dans 2 déclarations.

Le nombre de jours écoulés entre la perfusion d'IgIV et les EI a varié selon le type d'EI. Neuf accidents vasculaires cérébraux (AVC) signalés se sont produits dans les 24 heures de l'administration de l'IgIV, la plupart étant survenus pendant la perfusion. Le dixième AVC a eu lieu 3 jours après l'administration de la dernière dose. Trois IM sont survenus au cours de la perfusion et le quatrième s'est produit 9 jours plus tard. Les EI se sont produits dans les 24 heures de l'administration de l'IgIV dans le cas d'AIT, dans les 11 jours dans les cas d'embolie pulmonaire et dans les 2 semaines dans les cas de thrombose.

Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits de santé commercialisés

L'information sur la dose et la vitesse de perfusion manquait souvent ou était incomplète dans les déclarations. Les facteurs de risque des EI signalés ont été documentés dans toutes les déclarations portant sur l'IM, l'embolie pulmonaire et l'AIT, dans 8 des 10 déclarations portant sur l'AVC et dans 4 des 6 déclarations portant sur la thrombose. Les AVC ont eu les issues les plus graves (un décès et des séquelles persistantes dans 4 cas).

Il a été démontré que la viscosité du sérum augmente après l'administration d'IgIV[3]. Plusieurs mécanismes possibles[4] ont été proposés, mais certains auteurs ont posé en hypothèse que le changement de viscosité du sérum au cours de l'administration de l'IgIV conjugué à une légère déshydratation et à d'autres facteurs de risque (p. ex., l'âge, l'athérosclérose) contribue à l'apparition d'un «seuil» facilitant la production d'EI thrombotique[4]. Dans 5 déclarations l'utilisation concomitante de diurétiques a été signalée, ce qui peut avoir contribué à hausser la viscosité du sérum.

Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler les EI qu'ils soupçonnent associés à l'utilisation d'IgIV et à inclure tout renseignement disponible susceptible d'aider à caractériser les facteurs de risque potentiels.

Carole Légaré, MD, Santé Canada

Références

1. Hume HA, Andersen DR. Guidelines for the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21:51-2.
2. Constantine MM, Thomas W, Whitman L, et al. Intravenous immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group. *Transfusion* 2007;47(11):2072-80.
3. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy: results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity and pseudohyponatremia. *Am J Hematol* 2003;73(2):97-100.
4. Alexandrescu DT, Dutcher JP, Hughes FL, et al. Strokes after intravenous gamma globulin: Thrombotic phenomenon in patients with risk factors or just coincidence? *Am J Hematol* 2005;78(3):216-20.

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Anneau vaginal d'étonogestrel–éthinylestradiol (NuvaRing) et thrombose aortique

Une femme obèse de 21 ans (indice de masse corporelle 36,3 kg/m^2) qui fumait de 10 à 20 cigarettes par jour a fait une thrombose aortique 15 mois après avoir commencé à utiliser l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel–éthinylestradiol (NuvaRing) comme méthode contraceptive. À la suite d'une thrombectomie aortique, on lui a aussi enlevé un embole de la jambe gauche. Ses antécédents contraceptifs incluaient la pilule de désogestrel–éthinylestradiol à faible dose (Marvelon) et l'injection de médroxyprogestérone (Depo-Provera). Le déclarant a indiqué que la patiente avait un taux élevé de fibrinogène à 6,4 (normal 2 à 4) g/L, mais qu'elle n'avait pas de trouble connu du système fibrinolytique. Elle n'avait pas d'antécédents connus de varices, subi d'injection ou de perfusion récente, fait de long voyage, subi d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale ou de traumatisme. Ses antécédents personnels et familiaux de thrombose veineuse étaient aussi négatifs.

Canada Vigilance : Nouvelles désignation et base de données pour le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments

Santé Canada a le plaisir d'annoncer que le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments devient Canada Vigilance. Le programme met aussi en oeuvre une nouvelle base de données qui offrira une meilleure capacité de surveillance postcommercialisation des effets indésirables (EI). La base de données Canada Vigilance contribuera à l'évaluation continue de l'innocuité des produits de santé et à la diffusion de l'information à leur sujet. Dans le cadre du programme Canada Vigilance, Santé Canada est chargé de recueillir et d'évaluer les déclarations d'EI soumises par des professionnels de la santé ou des consommateurs, soit directement ou par l'intermédiaire de détenteurs d'une autorisation de mise en marché. Depuis 1965, Santé Canada recueille l'information concernant les EI soupçonnés d'être associés à des produits de santé (produits pharmaceutiques, produits biologiques [p. ex., produits sanguins fractionnés et vaccins thérapeutiques et diagnostiques], produits de santé naturels et agents radiopharmaceutiques).

Le nouveau nom s'applique aussi à nos bureaux régionaux. Les 7 bureaux régionaux de Canada Vigilance (situés à Vancouver, Edmonton, Saskatoon, Winnipeg, Toronto, Montréal et Halifax), ainsi que le bureau national (à Ottawa), continueront de recueillir des déclarations des EI. Pour en savoir davantage sur le programme Canada Vigilance et sa base de données, ainsi que sur d'autres initiatives de la Direction des produits de santé commercialisés, veuillez visiter le site Web MedEffet Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Norelgestromin–éthinylestradiol (Evra) transdermique : infarctus du myocarde et effets indésirables thromboemboliques

Evra est un système contraceptif hormonal transdermique qui contient 6 mg de norelgestromine et 0,6 mg d'éthinylestradiol par timbre. Depuis son lancement sur le marché canadien au début de 2004, 16 cas de thromboembolie et un cas d'infarctus du myocarde, soupçonnés d'être associés à ce produit, ont été déclarés à Santé Canada (Tableau 1). Deux des 17 patientes sont décédées.

La contraception hormonale est un des facteurs de risque connus de thromboembolie veineuse (TEV). Les autres comprennent l'immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure, des antécédents familiaux de TEV, l'âge qui augmente, le tabagisme et l'obésité (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m^2)[1]. Les risques peuvent être cumulatifs en présence de plus d'un facteur[1]. On a aussi observé un lien entre l'embonpoint (IMC $\geq 25 < 30$ kg/m^2) et la thrombose chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux[2]. L'effet combiné de l'obésité ou de l'embonpoint et de l'utilisation de contraceptifs oraux était plus important que les risques attendus compte tenu de leurs effets individuels[2]. Il a aussi été signalé que le risque de TEV est plus élevé au cours des 3 premiers mois qui suivent l'accouchement qu'au cours de la grossesse[3]. La monographie du produit indique qu'on devrait encourager les femmes à utiliser une méthode contraceptive non hormonale au cours des 3 mois après l'accouchement[1].

Tableau 1 : Résumé des déclarations signalées à Santé Canada d'infarctus du myocarde et de troubles thromboemboliques soupçonnés d'être associés à Evra, depuis la date de mise en marché au Canada jusqu'au 27 août 2007*

Cas	Âge, ans	Effet indésirable (EI)†	Délai d'apparition‡	Issue§	Facteurs de risque et renseignements complémentaires
1	32–33	Infarctus du myocarde	«Quelques mois»	Décès	«Patiente lourde»; fumeuse
2	35	Embolie pulmonaire	3 mois	Rétablie sans séquelle	Poids 57 kg; non-fumeuse
3	ND	Embolie pulmonaire	Inconnu	Inconnu	Aucun renseignement disponible sur les facteurs de risque
4	37	Embolie pulmonaire	7–8 jours	Pas rétablie au moment de la déclaration	Poids 87 kg; non-fumeuse
5	23	Embolie pulmonaire	3–4 mois	Inconnu	IMC 26,6 kg/m^2; avait cessé de fumer 6 semaines avant l'embolie pulmonaire
6	25	Embolie pulmonaire	1,5 an	Inconnu	IMC 22,5 kg/m^2
7	16	Embolie pulmonaire	1–2 mois	Décès	IMC 24 kg/m^2; Evra débuté 9 semaines après une césarienne¶
8	ND	Thrombose veineuse profonde	Inconnu	Inconnu	Aucun renseignement disponible sur les facteurs de risque
9	29	Thrombose veineuse profonde	14 mois, mais a cessé Evra 5–6 semaines avant l'EI	Inconnu	Poids 62 kg; avait cessé de fumer un an plus tôt
10	30	Thrombose veineuse profonde	Inconnu	Inconnu	Aucun renseignement disponible sur les facteurs de risque
11	ND	Thrombose veineuse profonde	4 mois	Inconnu	Aucun renseignement disponible sur les facteurs de risque
12	27	Thrombophlébite du bras	6 mois	Pas rétablie au moment de la déclaration	IMC 24,7 kg/m^2; non-fumeuse
13	ND	Thrombose/embolie-caillot de sang	Inconnu	Inconnu	Aucun renseignement disponible sur les facteurs de risque
14	28	Thrombophlébite/ embolie-caillot de sang	2–3 ans**	Inconnu	Aucun renseignement disponible sur les facteurs de risque
15	25	Thromboembolie	Inconnu	Inconnu	Aucun renseignement disponible sur les facteurs de risque
16	15	Thrombophlébite profonde de la jambe	5 semaines	Inconnu	Fumeuse; antécédents familiaux de thrombose veineuse profonde
17	34	Thrombophlébite profonde de la jambe	2–4 mois	Inconnu	Embonpoint (poids exact non indiqué); non-fumeuse

Note : ND = non disponible, IMC = indice de masse corporelle.

***On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des effets indésirables (EI) étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patientes ni de la durée de commercialisation du médicament.**

†Selon la terminologie du *Dictionnaire des effets indésirables de l'Organisation mondiale de la Santé* (WHOART).

‡Estimé à compter du début du traitement.

§Au moment de la déclaration, selon le déclarant.

¶Données contradictoires : une source a déclaré que le traitement a commencé immédiatement après la césarienne.

**Données contradictoires : on indique dans la déclaration que le traitement à l'Evra a commencé en 2002, mais Evra a été commercialisé au Canada en janvier 2004 seulement.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Pascale Springuel, BPharm, RAC, Santé Canada

Références

1. Hirsh J. *Guidelines for antithrombotic therapy*. 5e éd. Hamilton (ON) : BC Decker Inc ; 2003. p. 64.
2. Grimes DA, Shields WC. Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception* 2005;72:1-4.
3. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, et al. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004;70:3-10.
4. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-80.
5. *Evra (ethinylestradiol, norelgestromin) : monographie du produit*. Toronto : Janssen-Ortho Inc ; 2007.
6. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8.
7. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697-706.

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés par Santé Canada du 17 août jusqu'au 10 novembre 2007

Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/index_f.html

Date	Produit	Sujet
6 et 1 nov	Rosiglitazone	Nouvelles restrictions en raison de préoccupations en matière d'innocuité cardiaque — GlaxoSmithKline inc
5 nov	Trasylol	Le fabricant suspend temporairement la commercialisation au Canada
Nov et 15 oct	Sondes Sprint Fidelis	Rappel et recommandations pour les patients — Medtronic de Canada ltée
25 oct	Produits de l'étranger	Alertes concernant les produits de l'étranger : Xie Gan Wan, Red Yeast Rice, Red Yeast Rice/Policosonal Complex et Cholestrix
18 oct	Definity	Réactions cardiopulmonaires graves — Bristol-Myers Squibb Canada
11 oct	Produits contre la toux et le rhume	Recommandations pour l'usage approprié chez les enfants
5 oct	Pompes Colleague	Problème concernant les pompes à perfusion à trois voies — Corporation Baxter
5 oct	Complete Tout-en-un	Mise à jour du rappel
4 et 3 oct	Prexige	Retrait de l'autorisation de mise en marché — Novartis Pharma Canada inc
2 oct	Craie de calebasse	Risques pour la santé des femmes enceintes et qui allaitent
1 oct et 28 sept	Produits de l'étranger	Alertes concernant les produits de l'étranger : Gu Ci Dan et Xu Log Bou; Zhen Feng Da Brand Xi Tong Wan (lot# 060908) et Wellring Brand Yin Qiao Jie Du (lot# 51005); Asam Urat Flu Tulang, PJ Dewandaru, Khun-Phra
24 sept	Vitamine D	Mise à jour — La vitamine D et la santé
21 sept	Produits de l'étranger	Alertes concernant les produits de l'étranger : Top Gun for Men Herbal Extracts, Oyster Plus, Deguozhanjiang, Chongcaoliubian Jiaonang et Santi Scalper Penis Erection Capsule
19 sept	Phosphates de sodium injectables	Rappel en raison de la teneur en aluminium — Partenaires Pharmaceutiques du Canada
17 et 13 sept	Produits de l'étranger	Alerte concernant les produits de l'étranger : Jacaranda, Queenmer Fat Loss, Li Da Dai Dai Hua Jiao Nang, J-minus et Jelimel Slimming Capsules, Juriyu Jiaonanyihao, Satis 60 Hours Ever Lasting Formula, Qiangli Zhuanggutongbiling, Heng Tong Jiangtangning Jiaonang, Endopile Capsules, BuXie PaiDu XiaoDou Su, True Man et Energy Max
12 sept	Precision Xtra	Renseignements concernant le lecteur de glycémie — Abbott soins du diabète
10 sept	Viracept	Impureté de fabrication et renseignements quant à l'utilisation — Pfizer Canada Inc
10 sept	Colloidal Silver Water	Produit non homologué qui présenterait des risques pour la santé
4 sept	Iressa	Incapacité de démontrer la non-infériorité du géfitinib par rapport au docetaxel pour ce qui est de la survie globale — AstraZeneca Canada Inc
5 sept et 30 août	Ketek	Retrait des indications dans le traitement de la sinusite, de la bronchite et de l'amygdalite-pharyngite — Sanofi Aventis Canada inc
24 août	Dentifrice	Dentifrice Neem Active : risques supplémentaires pour la santé
17 août	Metaboslim capsules	Retrait
17 août	Produits de l'étranger	Alerte concernant les produits de l'étranger : Excite for women et Ultimates for men
18 juillet	Ensembles de perfusion IV	Avis d'alerte de sécurité — Cardinal Health
9 juillet	Thelin	Toxicité hépatique, risques pour le foetus et interactions médicamenteuses significatives — Encysive Canada inc

Inscrivez-vous à la liste ***MedEffet*** de Santé Canada pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. ***Rendez-vous*** à ***www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index_f.html***

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, inscrivez-vous à la liste ***MedEffet***
Rendez-vous à l'adresse
www.santecanada.gc.ca/medeffet

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789

Équipe de rédaction
Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm
Michel Trottier, BScPhm, RPEBC, RPh
Jared Cousins, BSP

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2008. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-18-1F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.